

# **Gambaran Kasus Mutasi Terkait Resistensi Antiretroviral pada orang dengan HIV-AIDS (ODHA) di Tiga Kabupaten/Kota di Provinsi Papua**

## ***THE DESCRIPTION OF ANTIRETROVIRAL RESISTANCE MUTATION IN PEOPLE LIVING WITH HIV-AIDS (PLWHA) IN DISTRICTS THREE DISTRICTS/CITY IN PAPUA PROVINCE***

\*Hotma Martogi Lorensi Hutapea, Eva Fitriana, Evi Iriani Natalia, dan Tri Wahyuni,  
Setyo Adiningsih, dan Mirna Widiyanti

Balai Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Papua  
Jln. Kesehatan No.10, Dok II Jayapura, 99112  
\*E-mail:hotmahutapea@gmail.com

*Submitted : 23-05-2018, Revised : 21-06-2018, Revised : 25-09-2018, Accepted : 18-10-2018*

### ***Abstract***

*Antiretroviral (ARV) therapy has been found effective to decrease HIV-1 infected cases, however increase the resistances due to nucleotide mutation. The mutation causes virus to be resistant to ARV, making the therapy is no longer effective. The ARV therapy District Nabire, Jayapura, and Jayawijaya was Reverse Transcriptase Inhibitor (RTI). The goal of this study was to obtain the data of mutation associated to viral resistance to ARV RTI and protease inhibitor group. Plasma samples were obtained from 252 subjects purposively in HIV/AIDS population from corresponding Care, Support, and Therapy clinic. The genotyping, measurement of CD4 and viral load were performed to all samples. DNA analysis was performed by genotyping method. Among 252 samples, 89 samples (35.32%) had CD4 count <350 sel/ul. Twenty three samples (8.73%) had viral load >10.000 copies/mL. There were 15 (5.95%) samples were identified as mutant related to RTI resistance, and none for protease. The most frequent mutation motive was M184V/I, 12 samples (80,00%). This data provided important information about the continuous need of ARV therapy monitoring to suppress transmission drug resistance.*

*Keyword : ARV, HIV-1, Resistance*

### **Abstrak**

Penemuan antiretroviral (ARV) secara signifikan telah menjadi bagian penting dalam penanggulangan HIV/AIDS. Terapi ARV berguna untuk menurunkan kasus HIV-1, namun dapat menyebabkan resistensi virus terhadap obat tersebut. Data prevalensi HIV-1 resisten ARV pada Orang Dengan HIV/AIDS (ODHA) di Papua, khususnya Kabupaten Nabire, Kab./Kota Jayapura, dan Kab. Jayawijaya belum tersedia. Tujuan penelitian ini untuk mendapatkan gambaran mutasi terkait resistensi virus terhadap ARV golongan penghambat rtase dan protease. Sebanyak 252 responden yang sudah diterapi minimal 6 bulan diambil secara purposive dari klinik Care, Support, and Therapy di ketiga lokasi penelitian. Genotyping, pemeriksaan nilai CD4 dan viral load dilakukan terhadap semua sampel. Analisis DNA dilakukan dengan metode genotyping. Dari 252 sampel, sebanyak 89 sampel (35,32%) memiliki nilai CD4 <350 sel/ul darah. Sebanyak 23 sampel (8,73%) memiliki nilai viral load >10.000 salinan/mL. Sebanyak 15 sampel (5,95%) teridentifikasi mengalami mutasi pada DNA target ARV golongan penghambat rtase, dan tidak ditemukan mutasi terkait resistensi pada gen protease. Motif mutasi yang paling banyak adalah M184V/I, yaitu sebanyak 12 sampel (80,00%). Penelitian ini mengindikasikan bahwa pemantauan terapi ARV secara berkesinambungan tetap diperlukan untuk menekan penularan HIV resisten ARV.

Kata kunci : ARV, HIV-1, Resistensi

## PENDAHULUAN

Menurut laporan Direktorat Jendral Pencegahan dan Pengendalian Penyakit tahun 2017 kuartal 1, jumlah kasus HIV di Provinsi Papua sebanyak 25.586 kasus,<sup>1</sup> meningkat bila dibandingkan dengan jumlah kasus tahun 2016 kuartal 1 yaitu 21.747 kasus.<sup>2</sup> Pada bulan Desember 2016, laporan Dinas Kesehatan Provinsi Papua menunjukkan kasus HIV di Kabupaten (Kab.) Nabire sebanyak 4162 kasus, Kab./Kota Jayapura 6107 kasus, dan Kabupaten Jayawijaya 5293 kasus.<sup>3</sup> Pemerintah daerah telah berupaya sebaik mungkin untuk menanggulangi kasus HIV di Papua dengan menerbitkan Peraturan Daerah yang mencantumkan kewajiban penaja seks komersial (PSK) untuk menggunakan kondom ketika berhubungan seksual dan kewajiban PSK untuk memeriksakan diri terhadap HIV/AIDS dan Infeksi Menular Seksual (IMS) setiap tahun. Selain itu, terapi antiretroviral (ARV) juga sudah diterapkan dalam program penanggulangan HIV/AIDS.<sup>4</sup>

Secara alami HIV-1 memiliki kecepatan mutasi yang tinggi, yaitu 1 nukleotida pada setiap siklus replikasi.<sup>5</sup> Pada pasien HIV yang tidak diobati, sebanyak 1010 virus baru diproduksi sehingga terbentuk varian virus yang tidak terhitung jumlahnya, yang disebut sebagai quasi spesies.<sup>6,7</sup> Pasien dengan jumlah virus yang tinggi berkaitan dengan penurunan jumlah CD4 sehingga menyebabkan immunodeficiency.<sup>8</sup> Terapi ARV telah terbukti meningkatkan kualitas hidup ODHA karena mampu menurunkan muatan virus di dalam sel pasien, namun juga dapat menyebabkan mutasi. Mutasi yang muncul karena terapi ARV berkaitan dengan resistensi virus terhadap ARV tersebut. Penelitian menunjukkan bahwa HIV-1 yang terpapar zidovudine (AZT) mengalami peningkatan mutasi 7,6 kali dalam 1 siklus replikasi, dan 3,4 kali saat dipaparkan kepada lamivudin (3TC).<sup>9</sup> Hal tersebut menyebabkan virus tidak lagi rentan terhadap ARV dan menyebabkan kegagalan terapi.<sup>7</sup>

Hingga saat ini, HIV resisten ARV merupakan ancaman bagi pasien yang menerima terapi ARV di negara berkembang termasuk Indonesia.<sup>10</sup> Resistensi tersebut dikaitkan dengan nilai viral load yang tinggi, nilai CD4 yang rendah, dan kepatuhan menjalani terapi.<sup>11</sup> Orang Dengan

HIV/AIDS (ODHA) yang mengalami resistensi ARV cenderung sulit menurunkan jumlah virus di dalam darahnya. Selain itu, ODHA tersebut juga cenderung akan mengalami kegagalan virologik atau kematian karena infeksi oportunistik.<sup>12</sup> Penularan HIV resisten ARV juga menjadi ancaman bagi lingkungan sosial.<sup>13</sup>

Penelitian ini adalah yang pertama kali dilakukan untuk menentukan perkiraan prevalensi HIV resisten ARV pada orang dewasa di Kabupaten Nabire, Kab/Kota Jayapura, dan Kabupaten Jayawijaya. Analisis DNA untuk mendapatkan data mutasi terkait resistensi HIV-1 terhadap ARV di Kab. Nabire, Kab./kota Jayapura, dan Kab. Jayawijaya, Provinsi Papua belum pernah dilakukan, sehingga perlu dilakukan pemeriksaan dalam rangka mendeteksi HIV resisten ARV. Selain untuk mendapatkan data gambaran HIV resisten ARV, juga dapat menjadi pertimbangan untuk mengganti regimen ARV pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan gambaran ODHA dengan virus resisten ARV di Kab. Nabire, Kab./Kota Jayapura, dan Kab. Jayawijaya, Provinsi Papua.

## BAHAN DAN METODE

### Desain penelitian

Penelitian ini berjenis deskriptif analitik dengan rancangan potong lintang pada pasien HIV/AIDS yang menjalani perawatan rutin di VCT Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) atau Pusat Kesehatan Masyarakat (Puskesmas) di Kab. Nabire, Kab/Kota Jayapura, dan Kab. Jayawijaya.

### Populasi dan besar sampel

Populasi adalah semua kasus infeksi HIV pada orang dewasa, sedangkan sampel adalah pasien HIV/AIDS yang dipilih secara consecutive sampling. Penghitungan sampel minimal dihitung berdasarkan rumus Lameshow dengan mengacu pada laporan hasil penelitian yang dilakukan oleh Mirna Widiyanti, dkk pada 2013 yang menunjukkan bahwa dari populasi ODHA, sebanyak 98% genotipe ODHA dapat diketahui.<sup>14</sup>

$$n = \frac{Z^2 p q}{d^2} = \frac{Z^2 p (1-p)}{d^2}$$

Berdasarkan perhitungan tersebut, diperoleh jumlah sampel minimal adalah 84 sampel per kabupaten, dan kabupaten/kota.

Penelitian dilaksanakan selama 10 bulan, yaitu: bulan Februari-November 2017. Pengambilan sampel darah dilakukan di laboratorium VCT di RSUD atau Puskesmas di Kab. Nabire, Kab./Kota Jayapura, dan Kab. Jayawijaya. Tahapan ekstraksi RNA, RT-PCR, dan sekuensing dilakukan di Laboratorium Balai Litbang Biomedis Papua. Tahap RT-PCR dan sekuensing untuk mengidentifikasi mutasi terkait resistensi dilakukan di laboratorium Biologi Molekular Balai Litbangkes Papua, menggunakan kit *HIV Drug Resistance* (DR) yang dikembangkan oleh Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FKUI) yang merupakan laboratorium rujukan HIVDR.15 Responden yang direkrut dalam penelitian ini ODHA dewasa yang sedang tidak sakit keras dan tidak hamil. Responden juga mendapatkan penjelasan sebelum persetujuan untuk terlibat dalam penelitian ini.

### **Analisis sekuens DNA**

Perbanyakkan gen protease-rtase dilakukan menggunakan PCR dengan komposisi dan program yang dikembangkan oleh Departemen Mikrobiologi FKUI. Prosedur ini menghasilkan 7 sekuens DNA yang saling tumpang tindih. Sekuens selanjutnya diedit menggunakan Chromas Pro versi 2.5. Setelah proses editing selesai, sekuens dirakit untuk menghasilkan 1 sekuens DNA yang utuh sepanjang 1.500 pasang basa (pb) yang terdiri atas gen protease dan rtase yang utuh. Sekuens acuan untuk analisis ini adalah HXB2 (K03455.1) yang merupakan acuan sekuens genom HIV-1. Konsensus yang diperoleh selanjutnya dianalisis menggunakan tools data dasar resistensi HIV pada situs <http://hivdb.stanford.edu>.

### **ETIK PENELITIAN**

Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia dengan nomor LB.02.01/5.2/KE.064/2016

## **HASIL**

### **Subyek Penelitian dan data klinis**

Semua sampel diperoleh dari populasi. Ada 252 responden dalam penelitian ini. Responden memiliki rerata usia 33,35 tahun (rentang 15–68 tahun), kebanyakan perempuan (59,13%, n=103). Kebanyakan responden adalah etnis Papua dengan status perkawinan menikah. Hampir semua responden melakukan aktivitas heteroseksual, namun terdapat 7 responden (2,80%) yang tidak pernah melakukan aktivitas seksual, dan 1 responden laki-laki melakukan aktivitas homoseksual. Pada penelitian ini, faktor risiko penularan HIV adalah heteroseksual, namun beberapa responden mengaku tertular HIV dari ibunya, saat transfusi darah, dan biseksual (Tabel 1).

Secara klinis, kebanyakan responden memulai terapi ARV pada kondisi nilai CD4 di bawah 350 sel/ul. Di Kab. Nabire, pemeriksaan nilai CD4 dilakukan terhadap semua responden, namun sebanyak 50% responden di Kab. Jayawijaya tidak mendapatkan pemeriksaan nilai CD4 karena keterbatasan reagen di kabupaten tersebut. Saat penelitian ini dilaksanakan, pemeriksaan nilai CD4 dilakukan terhadap semua responden. Kebanyakan responden mengalami peningkatan nilai CD4 setelah menjalani terapi ARV dengan rerata 483,9 sel/ul (1-1415 sel/ul) (Tabel 2).

Seiring berjalannya terapi, mayoritas responden memiliki jumlah virus di bawah 10.000 salinan/ml, namun data nilai viral load sebelum terapi tidak tersedia karena keterbatasan alat dan reagen di ketiga lokasi penelitian. Untuk infeksi oportunistik (IO), terlihat perbedaan, di Kabupaten Nabire, kebanyakan responden menderita tuberkulosis (TB), sementara Kabupaten Jayawijaya dengan infeksi oportunistik non tuberkulosis (non-TB). Berbeda halnya dengan situasi di Kab./Kota Jayapura dimana kebanyakan responden tidak mengalami IO (Tabel 2).

### **Mutasi terkait resistensi**

Sebanyak 5 responden (5,56%) responden di Kabupaten Nabire, 4 orang (4,76%) di Kab./Kota Jayapura, dan 4 orang (6,67%) di Kab. Jayawijaya mengalami resistensi terhadap ARV golongan penghambat rtase. Resistensi tersebut

bisa disebabkan oleh 1 titik mutasi atau lebih. Mutasi terkait resistensi terhadap penghambat rtase golongan nukleosida yang paling sering muncul dalam penelitian ini adalah mutasi pada asam amino ke 184 yaitu dari Metionin menjadi Valin (M184V) yaitu pada 12 subyek penelitian. Untuk mutasi terhadap penghambat rtase non-nukleosida yang paling sering muncul adalah K103N yaitu pada 8 subyek penelitian.

Data penelitian ini menunjukkan bahwa kebanyakan responden di Kabupaten Nabire menerima terapi ARV selama 13-24 bulan,

sedangkan di Kab./Kota Jayapura dan Kabupaten Jayawijaya, mayoritas responden telah menerima terapi lebih dari 48 bulan dengan jenis terapi adalah kombinasi 3TC+EFV+TDF. Mayoritas responden resisten ARV adalah responden yang telah mendapatkan terapi selama lebih dari 48 bulan. Meskipun kebanyakan responden telah menjalani terapi selama lebih dari 48 bulan, responden dengan viremia di atas 10.000 salinan/mL darah masih ditemukan sebanyak 11,9% di Kabupaten Nabire, 17,9% di Kab./Kota Jayapura, dan 10,7% di Kabupaten Jayawijaya.

**Tabel 1. Karakteristik Demografi Responden Penelitian**

No.	Karakteristik Demografi	Kab. Nabire (n=84)		Kab./ Kota Jayapura (n=84)		Kab. Jayawijaya (n=84)		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%
1	Jenis Kelamin								
	Laki-laki	28	33,3	34	40,5	41	48,8	103	40,8
	Perempuan	56	66,7	50	59,5	43	51,2	149	59,2
2	Umur								
	17-35 tahun	62	73,8	45	53,6	57	67,2	164	65,1
	36-55 tahun	20	23,8	36	42,9	26	31,2	82	32,5
	> 55 tahun	2	2,4	3	3,6	1	1,2	6	2,4
3	Pendidikan								
	Tidak/belum pernah sekolah	12	11,6	5	6,0	24	28,6	39	15,5
	Tidak tamat SD/MI	8	9,5	3	3,6	8	9,5	19	7,5
	Tamat SD/MI	5	6,0	6	7,1	2	2,4	13	5,2
	Tamat SLTP/MTS	10	10,7	15	17,9	10	11,9	34	13,5
	Tamat SLTA/MA	33	42,8	38	45,2	19	22,6	93	36,9
	Tamat D1/D2/D3	10	8,3	5	6,0	4	4,8	16	6,3
	Tamat PT	6	7,1	12	14,3	17	20,2	29	11,5
4	Pekerjaan								
	PNS/TNI/Polri/BUMN/BUMD	16	19,0	11	13,1	19	22,6	46	18,3
	Pegawai swasta	8	9,5	14	16,7	1	1,2	23	9,1
	Wiraswasta	6	7,1	13	15,5	11	13,1	30	11,9
	Petani	22	26,2	8	9,5	37	44,0	67	26,6
	Lainnya	4	4,8	3	3,6	4	4,8	11	4,4
	Tidak Bekerja	28	33,3	35	41,7	12	14,3	75	29,8
5	Status Pernikahan								
	Belum Menikah	27	32,1	19	22,6	23	27,4	69	27,4
	Menikah	55	65,5	55	65,5	53	63,1	163	64,7
	Tinggal Bersama	2	2,4	10	11,9	8	9,5	20	7,9
6	Suku/ Etnis responden								
	Papua	74	88,1	45	53,6	80	95,2	199	79,0
	Non Papua	10	11,9	39	46,4	4	4,8	53	21,0
7	Faktor risiko penularan								
	Heteroseksual	81	96,4	79	77,4	84	100,0	244	96,8
	Homoseksual	0	0,0	1	1,2	0	0,0	1	0,4
	Lainnya	3	3,6	4	4,8	0	0,0	7	2,8

**Tabel 2. Data klinis dan terapi ODHA di Kabupaten Nabire, Kab./Kota Jayapura, dan Kab. Jayawijaya.**

No.	Variabel	Kab. Nabire (n=84)		Kab./ Kota Jayapura (n=84)		Kab. Jayawijaya (n=84)	
		n	%	n	%	n	%
1	Nilai CD4 awal						
	<350 sel/ul	55	65,5	42	50,0	25	29,8
	>350 sel/ul	29	34,3	14	16,7	17	20,2
	Tidak diperiksa	0	0,0	28	33,3	42	50,0
2	Nilai CD4 penelitian						
	<350 sel/ul	27	32,1	28	33,3	31	36,9
	>350 sel/ul	57	67,9	56	66,7	53	63,1
3	Nilai Viral load						
	< 10.000 salinan/ml	74	88,1	69	82,1	75	89,3
	> 10.000 salinan/ml	10	11,9	15	17,9	9	10,7
4	Infeksi Oportunistik						
	TB	51	60,7	22	26,2	4	4,8
	Non TB	26	31,0	20	23,8	80	95,2
	Tidak ada	7	8,3	42	50,0	0	0,0
5	Lama Terapi						
	6 – 12 bulan	20	23,8	12	14,3	9	10,7
	13 – 24 bulan	28	33,3	15	17,9	6	7,1
	25 – 36 bulan	17	20,2	11	13,1	24	28,6
	37 – 48 bulan	13	15,5	12	14,3	10	11,9
	> 48 bulan	6	7,1	34	40,5	35	41,7
6	Jenis Terapi						
	3TC + ZDV + NVP	10	11,9	5	6,0	9	10,7
	3TC + ZDV + EFV	6	7,1	1	1,2	0	0,0
	3TC + EFV + TDF	59	70,2	63	75,0	63	75,0
	3TC + d4T + NVP	0	0,0	4	4,8	0	0,0
	TDF + 3TC + NVP	0	0,0	0	0,0	4	4,8
	Duvi + EFV	0	0,0	3	3,6	8	9,5
	Lainnya	9	10,7	8	9,5	0	0,0

Keterangan:

3TC = Lamivudin

NVP = Nevirapine

TDF = Tenofovir

Duvi = Duviral

ZDV = Zidovudine

EFV = Efavirenz

D4T = Stavudine

**Tabel 3. Data mutasi terkait resistensi ARV pada responden di Kabupaten Nabire, Kab./Kota Jayapura, dan Kabupaten Jayawijaya**

No.	Variabel	(n=15)	
		n	%
1	Usia		
	17-35	10	66,6
	36-55	4	26,7
	>55	1	6,7
2	Jenis Kelamin		
	Laki-laki	4	26,7
	Perempuan	11	73,3
3	Nilai CD4 awal		
	<350 sel/ul	10	66,7
	>350 sel/ul	2	13,3
	Tidak tersedia	3	20,0
4	Nilai CD4 penelitian		
	<350 sel/ul	13	86,7
	>350 sel/ul	2	13,3



5	Lama Terapi		
	6 – 12 bulan	3	20,0
	13 – 24 bulan	3	20,0
	25 – 36 bulan	2	13,3
	37 – 48 bulan	0	0,0
	> 48 bulan	7	46,7
6	Jenis Terapi		
	3TC + ZDV + NVP	2	13,3
	3TC + EFV + TDF	13	86,7
	Subtipe		
	A	1	6,7
	B	3	20,0
	CRF01_AE	1	6,7
	CRF02_AG	10	66,6

## PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, responden yang resisten ARV mayoritas adalah perempuan (73,3%). Data perkiraan persentase memiliki implikasi penting dalam bidang klinis dan kesehatan masyarakat berdasarkan fakta bahwa terapi ARV bertujuan untuk menurunkan HIV yang penting untuk peningkatan kesehatan ODHA dan pencegahan penularan infeksi,<sup>16</sup> terutama dari Ibu kepada anak.

Resistensi ARV ditandai dengan kegagalan imunologik setelah menerima terapi. Jumlah virus yang tinggi di dalam darah menyebabkan menurunnya jumlah CD4 hingga di bawah ambang deteksi. Penurunan jumlah CD4 dapat disebabkan oleh rusaknya CD4 atau produksi CD4 yang tidak mencukupi kebutuhan sistem imun.<sup>17,18</sup> Pada penelitian ini ditemukan kebanyakan responden sulit meningkatkan nilai CD4 hingga mencapai 350 sel/ul. Hal yang menarik adalah dalam penelitian ini ditemukan 2 responden yang nilai CD4 nya di atas 350 sel/ul, namun terinfeksi HIV suseptibel ARV dan memiliki viral load lebih dari 10.000 salinan/ml darah. Hal tersebut dikaitkan dengan tingkat kepatuhan yang responden yang dinilai rendah (>30%). Tingkat kepatuhan di bawah 30% menyebabkan virus tidak cukup terpapar ARV untuk menurunkan jumlah virus. Selain itu juga, ARV tersebut tidak cukup kuat untuk menyebabkan virus menjadi resisten.<sup>19</sup>

Keberhasilan terapi ARV sangat bergantung pada kepatuhan ODHA. Menurut standar WHO, angka kepatuhan pada rentang 90-95% mampu menurunkan 85% virus. Selain untuk menurunkan jumlah virus di dalam tubuh ODHA, kepatuhan minum ARV dapat menurunkan risiko terjadinya mutasi yang menyebabkan virus

menjadi resisten.<sup>20</sup> Pada penelitian ini, persentase responden pada ketiga lokasi penelitian yang mengalami resistensi ARV adalah 5,16%. Angka ini tidak jauh berbeda dengan data prevalensi resistensi virus terhadap ARV di Asia Timur dan Asia Tenggara yaitu 7,4% dan 5,7%.<sup>21</sup> Data status global HIV resisten ARV menunjukkan angka prevalensi resisten, di Provinsi DKI Jakarta adalah di bawah 5,0%.<sup>10</sup> Situasi yang berbeda ditemukan di Provinsi Bali, dimana prevalensi ODHA yang mengalami resistensi pada tahun 2014-2016 cukup tinggi, yaitu sebanyak 13,2% dan harus menjalani terapi lini dua.<sup>22</sup>

Pada penelitian ini, kebanyakan responden berada dalam kelompok usia 17-35 tahun,<sup>9</sup> di antaranya membawa HIV resisten ARV. Usia tersebut adalah usia produktif yang berpotensi menularkan HIV resisten ARV kepada pasangannya dan juga menurunkan kepada anaknya. Hal tersebut didukung oleh data penelitian ini yang menunjukkan bahwa persentase faktor risiko penularan HIV di ketiga lokasi penelitian adalah heteroseksual (Tabel 1). Selain itu, kelompok usia ini lebih rentan terhadap penularan spontan jika tidak memiliki pengetahuan yang cukup mengenai HIV dan penularannya. Hasil penelitian di Brazil menunjukkan bahwa memberikan pengetahuan yang benar mengenai HIV dan penularannya di dalam lingkungan masyarakat adalah salah satu usaha yang efektif dalam menurunkan penularan HIV spontan.<sup>23</sup>

Usaha meminimalkan HIVDR dan menekan jumlah virus sangat penting untuk mencapai target jalur cepat 90-90-90 dan eliminasi AIDS sebagai ancaman kesehatan masyarakat pada tahun 2030. Jalur cepat 90-90-90 adalah 90% populasi kunci diperiksa status HIVnya, 90%

dari populasi yang mengetahui status HIVnya menerima terapi ARV, dan 90% dari ODHA yang menerima terapi ARV tersebut dimonitor dan dievaluasi.<sup>24</sup> Pencegahan, monitoring, dan respon terhadap HIVDR adalah kunci keberhasilan usaha mencapai target tersebut.<sup>12</sup> Monitoring dapat dilakukan dengan pemeriksaan HIVDR untuk mengetahui status resistensi ARV pada populasi ODHA. Dua cara untuk menguji resistensi ARV pada plasma ODHA, yaitu secara fenotipik dan genotipik. Uji secara fenotipik bermanfaat untuk menentukan resistensi terhadap ARV yang baru saja disetujui, dan hubungan resistensi tersebut dengan genetiknya belum dikarakterisasi dengan sempurna.<sup>25</sup> Penelitian ini menggunakan metode genotipik untuk menguji resistensi, yaitu berdasarkan mutasi pada enzim HIV-1 yang dijadikan target ARV. Mutasi tersebut telah diuji dan dikaitkan dengan resistensi HIV-1 terhadap ARV.<sup>25,26</sup> Pendekatan PCR dan sekuensing dilakukan dalam pemeriksaan resistensi secara genetik. Target PCR umumnya adalah nukleotida yang mengkode asam amino pada posisi 40 – 240 enzim reverse transcriptase karena mayoritas mutasi terkait resistensi NRTI dan NNRTI adalah di posisi ini, sementara untuk Protease Inhibitor adalah 30 – 90 pada enzim protease.<sup>25</sup>

Pada penelitian ini target PCR adalah reverse transcriptase pada posisi 1 – 335, dan protease pada posisi 1 – 99. Hasil analisis DNA menunjukkan bahwa kebanyakan HIV resisten ARV adalah HIV-1 subtype CRF01\_AE. Selain itu, hasil analisis tersebut menunjukkan motif mutasi M184V ditemukan pada semua responden yang mengalami resistensi terhadap NRTI. Mutasi ini adalah salah satu mutasi diskriminatori yang menyebabkan resisten tingkat tinggi terhadap lamivudine dan emtricitabine, dan disebabkan oleh ARV tersebut. Mutasi ini juga menyebabkan resistensi silang tingkat rendah terhadap abacavir dan mungkin didanosin, namun meningkatkan suseptibilitas terhadap tenofovir dan zidovudine. Secara patogenesis, mutasi M184V menyebabkan virus menjadi melemah dan dapat dikaitkan dengan rendahnya jumlah virus varian ini dibandingkan wildtype-nya.<sup>25,27</sup>

Mutasi K103N ditemukan pada sebagian besar responden yang mengalami resistensi terhadap NNRTI. Mutasi ini menyebabkan resistensi tingkat tinggi terhadap nevirapine, resistensi intermediet atau tingkat tinggi terhadap efavirenz, dan tidak dikaitkan dengan menurunnya

suseptibilitas etravirine dan/atau rilpivirine.<sup>25</sup> Terdapat kejadian yang tidak lazim tentang “*cross-talk*” antara mutasi terkait resistensi NRTI dan NNRTI. Pasien yang mengalami gagal terapi tenofovir/ emtricitabine/ rilpivirine seringkali mendapatkan mutasi M184I, dan bukan M184V (yang merupakan mutasi yang lebih umum) dengan kombinasi E138K.<sup>25</sup> Pada penelitian ini, kebanyakan responden menerima terapi *Fixed Dose Combination* (kombinasi 3TC+EFV+TDF) (86,7%). Kebanyakan mutasi mengakibatkan resistensi mayor terhadap ketiga golongan ARV tersebut (M184V/I, K65R, G190A/Q, K103N, Y188L, L100I, dan Y181C) sehingga terapi yang lebih efektif dan monitoring penularan sangat diperlukan.

## KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terapi ARV memberikan manfaat dalam meningkatkan kualitas imunologis ODHA, namun juga dapat menyebabkan virus menjadi resisten.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih ditujukan kepada Kepala Balai Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Papua yang mendanai penelitian ini. Penulis berterima kasih pada DR. dr. Budiman Bela, Sp. MK(K) dari Departemen Mikrobiologi, FK Universitas Indonesia.

## DAFTAR RUJUKAN

1. Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit. Laporan Perkembangan HIV/AIDS 7 Penyakit Menular Seksual (PIMS) Triwulan I Tahun 2017. Jakarta; Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit ; 2017.
2. Ditjen P2P Kementerian Kesehatan RI. Laporan Situasi Perkembangan HIV dan AIDS di Indonesia, Jan-Maret 2016. Jakarta: Ditjen P2P Kemenkes; 2016.
3. Dinas Kesehatan Provinsi Papua. Data HIV Per 31 Desember 2016. Papua: Dinas kesehatan Provinsi Papua;2016
4. Pemerintah Provinsi Papua. Peraturan Daerah Provinsi Papua Nomor 8 Tahun 2010 Tentang Pencegahan Dan Penanggulangan HIV Dan AIDS. Jakarta: kemenkes RI; 2015
5. Cromer D, Schlub TE, Smyth RP, et al. HIV-1

- mutation and recombination rates are different in macrophages and T-cells. *Viruses*. 2016;8(4):1-14. doi:10.3390/v8040118.
6. Hu WS, Temin HM. Genetic consequences of packaging two RNA genomes in one retroviral particle: pseudodiploidy and high rate of genetic recombination. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(4):1556-1560. doi:10.1073/pnas.87.4.1556.
7. Mansky LM. HIV mutagenesis and the evolution of antiretroviral drug resistance. *Drug Resist Updat*. 2002;5(6):219-223. doi:10.1016/S1368-7646(02)00118-8.
8. Girerd-Genessay I, Baratin D, Ferry T, Chidiac C, Ronin V, Vanhems P. Higher HIV RNA viral load in recent patients with symptomatic acute HIV infection in Lyon University hospitals. *PLoS One*. 2016;11(1):1-6. doi:10.1371/journal.pone.0146978.
9. Mansky LM, Pearl DK, Gajary LC. Combination of drugs and drug-resistant reverse transcriptase results in a multiplicative increase of human immunodeficiency virus type 1 mutant frequencies. *J Virol*. 2002;76(18):9253-9259. doi:10.1128/JVI.76.18.9253.
10. Hong SY, Nachega JB, Kelley K, Bertagnolio S, Marconi VC, Jordan MR. The global status of HIV drug resistance: clinical and public-health approaches for detection, treatment and prevention. *Infect Disord Drug Targets*. 2011;11(2):124-133. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3295930&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
11. Etta EM, Mavhandu L, Manhaeve C, et al. High level of HIV-1 drug resistance mutations in patients with unsuppressed viral loads in rural northern South Africa. *AIDS Res Ther*. 2017;14(1):1-12. doi:10.1186/s12981-017-0161-z.
12. WHO, CDC, The Global Fund. HIV Drug Resistance Report 2017. World Heal Organ. 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255896/1/9789241512831-eng.pdf?ua=1>.
13. Sapozhnikov J, Young J, Patel M, Chiampas T, Vaughn P, Badowski M. Prevalence of HIV-1 transmitted drug resistance in the incarcerated population. *HIV Med*. 2017;1-8. doi:10.1111/hiv.12522.
14. Widiyanti M, Oktavian A, Wibowo HA, et al. Identifikasi Genotipe Human Immunodeficiency Virus –1 (HIV-1) Pada Orang Dengan HIV/AIDS (ODHA) Di Kota Jayapura Provinsi Papua.; 2013.
15. Menteri Kesehatan RI. Rencana Aksi Nasional Pengendalian HIV-AIDS Tahun 2015-2019. Jakarta: Kementerian Kesehat RI; 2015.
16. Richman DD, Morton SC, Wrin T, et al. The prevalence of antiretroviral drug resistance in the United States. *Aids*. 2004;18(10):1393-1401. doi:10.1097/01.aids.0000131310.52526.c7.
17. McCune JM. The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease. *Nature*. 2001;410(6831):974-979. doi:10.1038/35073648.
18. Grossman Z, Meier-Schellersheim M, Sousa AE, Victorino RM, Paul WE. CD4 + T-cell depletion in HIV infection : Are we closer to understanding the cause ? *Nat Med*. 2002;8(4):319-323.
19. Nachega JB, Marconi VC, Van Zyl GU, et al. HIV Treatment Adherence, Drug Resistance, Virologic Failure: Evolving Concepts HHS Public Access. *Infect Disord Drug Targets*. 2011;11(2):167-174. doi:10.1038/nature13478.The.
20. Somi G, Matee M, Makene C. Three Years of HIV/AIDS Care and Treatment Services in Tanzania: Achievements and Challenges. *Tanzan J Health Res*. 2009.
21. Agency for Healthcare Research and Quality. U.S. Department of Health and Human Service. Antiretroviral (ARV) Drug Resistance in the Developing World.
22. Santosa J, Utama IMS. Prevalensi Resistensi ARV Lini Pertama pada Pasien yang Menderita Pengobatan HAART di Klinik HIV RSUP Sanglah Bali Tahun 2014 - 2016. *e-jurnal Med udayana*. 2017;6(10):42-44.
23. Szwarcwald CL, Barbosa-Júnior A, Pascom AR, de Souza-Júnior PR. Knowledge, practices and behaviours related to HIV transmission among the Brazilian population in the 15-54 years age group, 2004. *AIDS*. 2005;19 Suppl 4:S51-S58. doi:10.1097/01.aids.0000191491.66736.16.
24. UNAIDS. COMMITMENTS TO END AIDS BY 2030 FAST-TRACK.
25. Tang MW, Shafer RW. HIV-1 antiretroviral resistance: Scientific principles and clinical applications. *Drugs*. 2012;72(9):1-25.
26. Arts EJ, Hazuda DJ, Swanstrom R, et al. HIV-1 Antiretroviral Drug Therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(4):a007161.
27. Stone C, Ait-khaled M, Craig C, Griffin P, Tisdale M. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Reverse Transcriptase Mutation Selection during In Vitro Exposure to Tenofovir Alone or Combined with Abacavir or Lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(4):1413-1415. doi:10.1128/AAC.48.4.1413.